

1. 無菌調製に必要な準備ができ、無菌調製ができる

【無菌調製】

無菌製剤の調製を行う際には、前もって必要な設備・用具を取りそろえておき、中心静脈注射や点眼薬などの調製を行う場合には無菌操作を、抗がん薬調製を行う場合には無菌操作かつ陰圧操作を行う必要がある¹⁾。

・必要な設備：

設備機器	クリーンベンチ	安全キャビネット
調製対象	中心静脈注射など、	抗がん薬、（中心静脈注射など可）
清拭方法	原則として上から下へ、奥から手前へ	原則として下から上へ、手前から奥へ
推奨分類	クラス 100 以上	クラス II 以上

※クリーンベンチ・安全キャビネットの構造や分類は、各メーカーの資料を参照すること。

原則として、中心静脈注射の調製はクリーンベンチを使用し、抗がん薬調製には安全キャビネットを使用する。クリーンベンチは HEPA フィルターで濾過した空気をベンチに吹き出し、作業空間を陽圧に保つことで高い洗浄度を示す。薬剤の無菌性を確保するためには十分であるが、ベンチ内が陽圧になるためベンチ内の空気が調製者に直接向かうことになるため、抗がん薬の調製には使用してはいけない²⁾。ただし、施設事情によりクリーンベンチがない場合、各施設状況に合わせ清掃等により抗がん薬汚染がない状態の安全キャビネットであれば、クリーンベンチの代用とすることが可能である¹⁾。

・必要な器具・用具例：

ガウン、手袋（パウダーフリーのニトリルゴム製推奨）、サージカルマスク、キャップ、クリーンルーム用の下履き、シリンジ、注射針、メンブランフィルターなど

【中心静脈注射調製（主に中心静脈栄養：TPN）高カロリー輸液の無菌調製を例とする】

- ① 調製前に、患者情報（身長、体重、年齢等）から必要カロリーを考慮して、各種栄養素（糖質、アミノ酸、脂質、微量元素、ビタミン類）、水分量等、患者に必要な栄養輸液の組成になっているか評価する⁴⁾。
- ② クリーンベンチの中で無菌操作にて必要量をシリンジで測り取り、注射薬の混合を行う。無菌操作を用いて調製する際に、針、注射筒部分（プランジャー、注射器接合部（ハブ）、に手指が接触しないように注意する³⁾。また針刺し、コアリング等に注意する。
- ③ 調製終了後、混注口キャップ、チャック付きビニール袋等を使用して、調製した注射薬が容易に汚染されない状態で払出しを行う。ビタミンの分解を防ぐため、必要に応じて遮光袋を付けて払出しをする。

【無菌製剤処理料】

無菌製剤処理とは、無菌室、クリーンベンチ、安全キャビネット等の無菌環境において、無菌化した器具を用いて製剤処理を行うことである。その都度、処理に関する記録の整備し保管する必要がある。常勤の薬剤師が中心静脈注射や抗がん薬調製を行った場合は、無菌調製に関する診療報酬が算定できる。調製する条件によって、算定が異なるため、診療報酬改定ごとに算定要件について十分に把握する必要がある¹⁾。注射薬の調製業務は薬剤師の管理下に置くべきで、少なくとも TPN の調製業務は薬剤師が実施すべきである³⁾。

1. 無菌製剤処理料 1 (悪性腫瘍に対して用いる薬剤が注射される一部の患者)	
イ) 閉鎖式接続器具を使用した場合	180 点
ロ) イ以外の場合	45 点
2. 無菌製剤処理料 2 (1 以外のもの)	40 点

図 1.小野章、診療点数早見表、医学通信社、2022 年 4 月より一部改編

【引用文献】

1. 全国国立病院薬剤部科長協議会、病院薬剤師のためのスキルアップ×キャリアアップガイド、じほう、40-43 より一部改編
2. 日本病院薬剤師会・監、抗がん薬調製マニュアル 第4版より一部改編
3. 鍋島俊隆他、平成 15 年度学術委員会 学術第 5 小委員会報告 高カロリー輸液の調製に関するガイドラインの策定、日病薬誌、第 40 巻 8 号、1029-1037、2004 年
4. 大柳正治、やさしく学ぶための輸液・栄養の第一歩 (第 4 版)、株式会社大塚製薬工場、176-248 より一部改編

2. 無菌調製の監査ができる

【中心静脈注射調製（主に中心静脈栄養：TPN）】

調製終了後、混注口キャップ、チャック付きビニール袋等を使用して、調製した中心静脈注射薬が容易に汚染されない状態で払い出しを行う。必要に応じて遮光袋を付けて払い出しをする¹⁾。

【抗がん剤調製】

調製終了後、調製者とは別の薬剤師が投与量や希釈方法等がレジメンの内容に相違がないことを確認し、算出された抜き取り量、希釈輸液、貼付されているラベル内容等、調製済み抗がん薬の確認を確実に行う。確認終了後、キャップ、タッパー、チャック付きビニール袋等を使用して、汚染や無菌性に注意して払い出しを行う。

調整時に用いた用具は汚染が拡大しないように配慮し（チャック付きビニール袋等の活用）、一般廃棄物と区別（ハザードボックス等）して廃棄する¹⁾。

表1 ハザードドラッグ（HD）取り扱い作業に必要なPPE²⁾

	手袋	ガウン	眼・顔面防護具 (フェイスシールド、ゴーグル、サージカルマスク)	呼吸器防護具*
鑑査	○	○	○	×*1

*1 適切な調製手技、BSC やアイソレーター、CSTD の使用を前提とする。

【必要なPPEの判断基準²⁾】

- ・ 二重手袋：HD を直接取り扱い、触れる危険性がある場面で必ず使用する。
- ・ 一重手袋：HD を投与されている患者の体液、排泄物、リネンなどに触れる危険性がある場合、HD の外装に触れたり、HD 取り扱い環境を清掃する場合などで必ず使用する。
- ・ ガウン：HD に触れる危険性がある場合で必ず使用する。
- ・ 眼・顔面防護具：HD が飛散し、HD が眼や顔面に触れる危険性がある場面で必ず使用する。
- ・ 呼吸器防護具：HD を吸入する危険性がある場面で必ず使用する。

【引用文献】

1. 全国国立病院薬剤部科長協議会、病院薬剤師のためのスキルアップ×キャリアアップガイド、じほう、p41より
2. 日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会、がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版、金原出版株式会社、p41-42より

3. 抗がん薬曝露対策（安全キャビネット、防護具、閉鎖式接続器具）を実践できる

【抗がん薬曝露対策】

抗がん薬治療に関わる医療従事者はさまざまな場面でその曝露にさらされる危険性がある。抗がん薬は、調製時や投与時だけでなく、抗がん薬を取り扱うすべての行程で曝露の期限があることを熟知する必要がある。意図せず抗がん薬を拡げないために、抗がん薬を取り扱うすべての職員が院内マニュアルを厳守することが重要である。

【HD (Hazardous Drugs)】

HDとは職業上の曝露によって健康被害をもたらすか、または疑われる薬品をいう(図1)。「がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン」では、ヒトまたは動物に対して①発がん性、②催奇形性または発生毒性、③生殖毒性、④低用量での臓器毒性、⑤遺伝毒性、⑥前記基準によって有害であると認定された既存の薬剤に類似した化学構造および毒性プロファイルを示し、①～⑥の項目のうち、1つ以上に該当するものとする¹⁾。

HD	取り扱いに注意を要する抗がん薬	殺細胞性抗がん薬	アルキル化薬
			抗悪性腫瘍薬抗生物質
			白金製剤
			代謝拮抗薬
			トポイソメラーゼ阻害薬
			微小管作用抗悪性腫瘍薬
			その他の抗がん薬
	分子標的薬（免疫チェックポイント阻害薬を含む）		
	その他		
	取り扱いに注意を要する抗がん薬以外の薬（アザチオプリンなど）		
主に生殖毒性を有する抗がん薬以外の薬（デュタステリドなど）			

図1.HDに位置付けられる薬物

日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会、がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版、金原出版株式会社より一部改編

【ヒエラルキーコントロール(hierarchy of control)】

NIOSHは、労働者に影響を与えるすべての労働環境下において、労働災害、病気、死亡を予防・回避するための概念として、ヒエラルキーコントロールを設定している。これはリスクマネジメントの概念でもあり、インシデントを回避し、安全衛生のリスクを最小限に抑えるか、または排除する方法である。最も効果が高いとされる階層から低いとする階層まで持っている。OSHAは、雇用者は労働者を保護するために上位の階層から順に実施するよう

求めている。各階層に含まれる具体的な曝露対策内容を簡単に図2で示した。HDの曝露対策においては、現段階では最も効果が高いとする除去や置換は存在しない¹⁾。

最も効果が 高い   最も効果が 低い	除去	物理的に危険を排除 ●HDは使用しない 該当なし
	置換	危険の置換 ●毒性のないHDに変更 該当なし
	エンジニアリング コントロール	人々を危険から隔離 ●安全キャビネット、閉鎖式薬物移送システムなど
	組織管理的 コントロール	人々の作業方法の変更 ●指針、手順、スタッフ教育など
	個人防護具	個人防護具による作業者の防具 ●手袋、ガウン、眼・顔面防護具など

図2. ヒエラルキーコントロール

日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会、がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版、金原出版株式会社より一部改編

【安全キャビネット】

安全キャビネットは調製者の職業上曝露を防ぎ、調製環境の汚染を防止するように設計されている。安全キャビネットはクラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに大別され、クラスⅡはさらにタイプA1、A2、B1、B2に分類される。Hazardous Drugs (HD) 調製には安全キャビネット内の空気を100%室外放出するクラスⅡタイプB2が推奨されている²⁾。

【防護具（個人防護具:Personal protective equipment(PPE)）】

個人防護具は調製者のHD曝露を防ぐために使用する。取り扱いによっては作業終了後のPPEに付着したHDにより曝露する危険があるため、正しいガウンテクニックを身につける必要がある²⁾。

【閉鎖式接続器具（閉鎖式薬物移送システム：Closed system transfer devices (CSTD)）】

閉鎖式接続器具は外部の汚染物質をシステム内へ混入することと同時に、HDの漏出や気化流出を防ぐための器具である。調製から投与、廃棄までHDの職業性曝露を防ぐために使用が推奨されている。CSTDはBDファシールTM、やケモセーフロックTM、ネオシールドRなどが販売されており、製品により安全性や操作性が異なるため、使用目的に応じた選択が必要である²⁾。

メーカー名	商品名	使用するシリンジと準備方法
日本ベクトン	BD ファシール	市販のルアーロックシリンジ+シリンジ用アダプタ
JMS	ネオシード	市販のルアーロックシリンジ+トランスファー（薬剤移送用仲介器具）
テルモ	ケモセーフロック	市販のルアーロックシリンジ+シリンジ用アダプタ
ニプロ	ケモクレーブ	市販のルアーロックシリンジ+シリンジ用アダプタ
トーショー	エクアシールド	専用のシリンジキット（一体型）

図3.閉鎖式接続器具取り扱いと商品名一覧

日本病院薬剤師会/監、遠藤一司ら、抗がん薬調製マニュアル第4版、じほうより一部改編

【引用文献】

- 1) 日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会、がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版、金原出版株式会社
- 2) 室井延之ら、月刊薬時 11 臨時増刊号 (2021 Vol.63 No.15) 1年目の薬剤師の強化書、じほう、P194-198
- 3) 日本病院薬剤師会/監、遠藤一司ら、抗がん薬調製マニュアル第4版、じほう

4. 抗がん薬を調製することができる

【作業準備】

1. 調製時に装着するガウン、手袋、マスク、保護メガネ、キャップを用意する。調製者の被曝防止のため、個人防衛具（PPE）を整備する。原則として、ディスポーザブル製品を使用する。
2. 手洗いをし、ガウン、手袋、マスク、保護メガネ、キャップを正しく装着する。手袋は二重手袋を装着する（皮膚-内側の手袋-ガウン-外側の手袋の順）
3. 安全キャビネットを正しく立ち上げる。安全キャビネットを24時間稼働させていない場合は、内部の無菌性を確保するため、安全キャビネットの作動後、数分経過してから作業を開始する。
4. 安全キャビネットを消毒用アルコール等で清拭し、作業用シートを敷く。使用前には消毒を目的に、消毒用アルコール等で奥から手前に向けて拭く。ただし、抗がん薬による汚染が疑われる箇所については、アルコール使用前に清掃を行っておく必要がある。この場合の拭き取りは、清掃が目的であるため、手前から奥、または外側から中心方向に行う。
5. 注射箋を確認し、抗がん薬の投与量が適切であることを確認した後、抗がん薬の調製量の計算を行う。
6. 調製する抗がん薬や輸液等が間違っていないこと、バイアル数やアンプル数が間違っていないことを確認し、アルコール等で消毒した後に安全キャビネット内へ搬入する。
7. 適切なシリンジや注射針を選択し、アルコール等で消毒した後に安全キャビネット内へ搬入する。シリンジは、ルアーロックタイプのディスポーザブルシリンジを使用する。

【アンプル製品の調製】

1. 薬液がアンプル頭部内に残っている場合は、全ての薬液をアンプル胴部に落とす。アンプル頭部を軽く指ではじく、アンプル頭部を持ち、軽く円を描くように回転させる等の方法がある。少量の薬液や泡等が残ってしまった場合には、一度アンプルを逆さに向け、アンプル頭部内を薬液で満たし、再度アンプル胴部に落としてみるとよい。
2. アンプル内壁に付着している薬液をアンプル胴部へ落とすためにしばらく静置する。
3. 静置後、アンプル頭部をアルコール綿等で消毒し、アンプルカットする。
4. アンプル肩部や薬液の中程より薬液を必要量採取する。採取の際に濾過フィルターやフィルター付き注射針を使用するとガラス片等の異物混入のリスクを軽減できる。濾過フィルターは0.8 μ m程度の製品が適しているとの報告がある。

【バイアル製品の調製】

1. 使用する溶解液を準備し、バイアルやボトル等のゴム栓をアルコール綿等で消毒する。溶解液の指定がない場合は、希釈液の一部を溶解液として利用する。
2. バイアルやボトルから溶解液を抜き取る場合は予めシリンジ内にエアーを入れておく。溶解液がアンプルの場合はこの操作は不要。
3. 溶解液の入ったボトル、バイアル等から必要量の溶解液をシリンジで抜き取る。
4. バイアルやボトルへ溶解液を泡立たないようにゆっくり注入し、抗がん薬を溶解する。バイアル内が陰圧でない製品の場合は、注入する溶解液分のエアーをバイアルから抜き、バイアル内を陰圧にする必要がある。溶解時はバイアルとシリンジを固定したままゆっくりと振とうするが、溶解性の悪い薬剤は一度注射針を抜いてから浸透しても良い。その際は、必ずバイアル内を陰圧にしてから注射針を抜く。
5. 完全に抗がん薬が溶解したことを確認する。
6. バイアルから薬液を必要量採取する。薬液を採取する際は、予め必要量よりも若干少なめのエアーをシリンジ内へ入れておく。採取時はバイアル内に先にエアーを入れることはせず、少量の薬液を先にシリンジ内に引いて、バイアル内が陽圧にしない
7. 薬液採取後、バイアル内をやや陰圧に保ち、注射針を抜く。

【薬液量確認・希釈】

1. 抜き取った薬液量・希釈液が間違っていないことを注射箋で確認し、泡立たないように希釈液に注入する。
2. 輸液のゴム栓部分を消毒し、正しいキャップを装着する。
3. 調製完了後、異物等の混入がないか確認し、調製終了後の薬剤に輸液ラベルを貼付して、安全キャビネットから搬出する。その際、調製した薬剤と注射箋を再確認する。

【作業終了後の片づけ】

1. 使用したバイアル、シリンジ、外側の手袋、作業用シート等をジッパー付きビニール袋に入れ、作業台を清掃する。
2. 安全キャビネット内を清掃する。作業用シートは、吸水面が内側になるように折りたたみ、廃棄する。安全キャビネットの清掃は、水拭きを繰り返し行い、除染することが推奨される。ただし、抗がん薬による汚染が疑われる場合にはスピルキットを使用する。抗がん薬を除染・不活化した後、アルコールによる拭き取りを行う。
3. キャップ、ガウン、ゴーグル、手袋を外し、廃棄する。

【引用文献】

1. 日本病院薬剤師会 監修, 抗がん薬調製マニュアル 第4版, じほう

5. レジメンの治療スケジュールや支持療法を理解し、監査することができる

【レジメンとは】

がん薬物療法におけるレジメンとは、抗がん薬の投与量、投与スケジュール、治療期間を示した治療計画書です¹⁾。制吐薬や infusion reaction（インフュージョン・リアクション）対策薬、hydration（補水）などの支持療法も含まれる¹⁾。そのため、レジメンから催吐リスクの高い治療であるか、インフュージョン・リアクションに注意が必要であるかなど知ることできる¹⁾。また、治療期間の中で、どの時期にどのような副作用があらわれやすいかを考え、副作用モニタリングを実施する¹⁾。

レジメンフォーマット													
レジメンセット名 オニパイド+LV+5-FU											★実施場所（外来）入院・両方）		
											★1コース（14）日		
★通しNo	医薬品名	規格	★投与量	★上限値	★手技・投与ルート	★点滴時間・速度	★day(1)	day()	day()	day()	day(14)		
No1	生食	100mL	1瓶		点滴静注(CV)	30分							休薬完了
	in D/吐止	0.75mg/5mL	1瓶										
	テネカト	8.6mg(8mg)/2mL	1瓶										
No2	フルト生食	500mL	1袋		点滴静注(CV)	1時間30分							
	オニパイド	43mg/10mL	70mg/ml										
No3	生食	50mL	1瓶		点滴静注(CV)	10分							
No4	5%ブドウ糖	250mL	1袋		点滴静注(CV)	2時間							
	レボネリナート	規格なし	200mg/ml										
No5	生食	100mL	総量100mL		リニアフューザー(CV)	46時間							
	5FU	規格なし	2400mg/ml										
診療科：消化器内科、外科					申請医と事務局からのコメント								
適応症：がん化学療法後に増悪した治療切除不能な肺癌					・本レジメンは中等度催吐リスクに分類されます。 ・UGT1A1遺伝子多型検査をお願い致します。検査結果に応じた減量基準があります。								

徳山中央病院のレジメンフォーマットの例

【レジメン管理とは】

抗がん薬の投与スケジュールであるレジメン管理を実施することは、がん治療の標準化と安全性の確保の点においても極めて重要である²⁾。そのため、がん薬物療法を行う場合には、事前に「化学療法委員会」、「レジメン審査委員会」など、院内の委員会で協議されたものを各施設での化学療法登録レジメンとして管理・運用する²⁾。

また、同一レジメンが複数診療科に存在する場合、診療科ごとにレジメン登録・運用は避け、可能な限りレジメン内容を統一することが望ましい²⁾。前投薬や希釈用輸液の統一化など、その他、医療安全対策として治療上統一が可能と判断できるものについては、薬剤師が積極的に各診療科と協議を重ねる必要がある²⁾。

【引用文献】

- 1) 室井延之ら、月刊薬時 11 臨時増刊号 (2021 Vol.63 No.15) 1年目の薬剤師の強化書、じほう、P200
- 2) 全国国立病院薬剤部科長協議会、病院薬剤師のためのスキルアップ×キャリアアップガイド、じほう、P41-43 一部改編

6. がん化学療法における必要な支持療法薬を選択し、医師へ提案することができる

【抗がん薬でおこる副作用¹⁾】

抗がん薬は一般薬と比較して副作用の発現率が高く、副作用の種類也多岐にわたる。最近では、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬を臨床現場で使うようになり、大腸炎や1型糖尿病、ギラン・バレー症候群など薬剤師がカバーしなければならない副作用の範囲は広がっている。

薬剤師としては、まずは臨床現場で多く遭遇する骨髄抑制、悪心・嘔吐、末梢神経障害などの症状を把握することが必要である。また、近年臨床現場でも使用されるようになってきた免疫チェックポイント阻害薬により発現する免疫関連副作用（irAE）についての知識も身につけておくことが求められる。次に、それぞれの副作用の自覚症状や病態を理解し、目の前の患者が訴える症状を実際に聞いて症状を重症度評価することが求められる。さらに、間質性肺炎、肝機能障害のような死亡につながる可能性が高い副作用については、早期発見・早期対応できるように、患者教育とともにそのリスク因子を把握して早期発見できるスキルを身につけることが必要である。

【支持療法とは²⁾】

支持療法とは、がん薬物療法の副作用に対して症状を軽減する目的で行われる予防策や治療のことである。患者に適応されるレジメンの主な副作用や特に注意が必要な副作用およびその自覚症状、後発時期を把握し、患者に予防方法・対応方法を説明する必要がある。実際に副作用が発現すればそのGradeを評価し、医師に支持療法などを提案する。副作用を評価・モニタリングするために必要な検査項目などがあればあわせて提案する。支持療法の各項目にガイドライン（下表）などがあり、また全てを網羅している「がん支持医療テキストブック」もあるため参考する。

副作用	ガイドラインなど
好中球減少症	G-CSF 適正ガイドライン
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス
悪心・嘔吐	制吐薬適正使用ガイドライン
B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化	B 型肝炎治療ガイドライン
高血圧	高血圧治療ガイドライン
肺静脈血栓塞栓症	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン
腎障害	がん薬物治療時の腎障害診療ガイドライン
皮膚障害	EGFR 阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き がん薬物療法に伴う皮膚障害アトラス&マネジメント ³⁾
血管外漏出	がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン
免疫関連有害事象（ir-AE）	がん免疫治療ガイドライン
末梢神経障害	がん薬物療法に伴う末梢神経障害診察ガイドライン ³⁾
粘膜障害	がん薬物に伴う粘膜障害マネジメントの手引き ³⁾

表. 抗がん薬の主な副作用およびその支持療法に関するガイドラインなど
室井延之ら、月刊薬時 11 臨時増刊号（2021 Vol.63 No.15）1 年目の薬剤師の強化書、じほう より一部改編

【引用文献】

1. 松尾宏一ら、がん薬物療法のひきだし 腫瘍薬学の基本から応用まで、医学書院
2. 室井延之ら、月刊薬時 11 臨時増刊号（2021 Vol.63 No.15）1 年目の薬剤師の強化書、じほう、P199-204
3. 医学専門書・雑誌電子サービス 医書.jp、<http://store.isho.jp/>、【2023 年 12 月 21 日参照】

7. 抗がん薬の減量や延期の必要性について評価し、医師と協議することができる

【CTCAE とは¹⁾】

有害事象共通用語基準（common terminology criteria for adverse events:CTCAE）は有害事象（adverse event:AE）の評価や報告に用いることができる記述的用語集で、各 AE について重症どのスケール（Grade）が示されている。Grade1～5 が図 1 の原則に従って定義されている。すべての AE がすべての Grade を含むわけではなく、たとえば一部の AE では Grade5（死亡）は該当しないため定義されていない。

観察された AE が複数の Grade の定義に該当するような場合は、総合的に判断して最も近い Grade に分類する。ここで示す AE とは、治療や処置に際して観察されるあらゆる好ましくない意図しない兆候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾病であり、治療や処置との因果関係は問わない。一方、副作用とは医薬品に対する有害事象で意図しない反応であり、医薬品との間に因果関係の可能性のあるものを指す。

Grade1	軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade2	中等度；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限
Grade4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade5	A による死亡

Grade 説明文中のセミコロン（；）は「または」を意味する。

図 1. CTCAE の重症度スケール（Grade）

有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 2021 より一部改編

【中止・減量・再開基準】

治療の安全性を確保するための投与基準（中止・減量・再開）が設けられており、添付文書（図 2）や適正使用ガイド（図 3）内に記載されている場合がある。記載のない場合は原著論文や臨床試験・治験のプロトコルを参考にする。

これらの事項を満たさない患者では、化学療法の続行により重篤な有害事象を引き起こす可能性が高いと考えられることから、回復するまで抗がん薬の減量や化学療法の延期を医師と協議する必要がある。

投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当するごとに、以下の減量方法に従って減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。

副作用	程度 ^{注1)}	減量方法 ^{注2)}
好中球減少 白血球減少 血小板減少 下痢	Grade3以上又は 発熱性好中球減少症	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する
悪心/嘔吐	Grade3以上 ^{注3)}	
その他 ^{注4)}	Grade3以上	

注1) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。
 注2) レボホリナートは減量しないことが望ましい。
 注3) 適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合。
 注4) 無力症及び食欲減退を除く。

減量時の投与量

	本剤 (イリノテカンとして)		フルオロウラシル
開始用量	70mg/m ²	50mg/m ²	2,400mg/m ²
1段階減量	50mg/m ²	43mg/m ²	1,800mg/m ²
2段階減量	43mg/m ²	35mg/m ²	1,350mg/m ²
3段階減量	中止	中止	中止

図2. 添付文書の減量基準

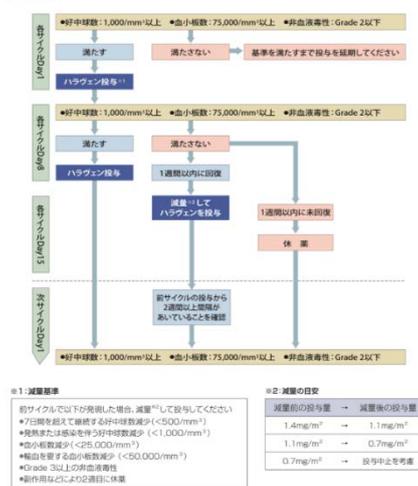
日本セルヴィエ株式会社、オニバイド®点滴
 静注 43mg 添付文書、p2

【引用文献】

1. 室井延之ら、月刊薬時 11 臨時増刊号(2021 Vol.63 No.15)1年目の薬剤師の強化書、
 じほう、P119-204

II 投与に際しての注意事項 Halaven®

6 投与スケジュール(投与開始・減量・休薬の参考)



参考文献: 添付文書(用法・用量)、商品説明(用法・用量)、関連する使用上の注意(副作用)の発生(別添) 改定

図3. 適正使用ガイドの減量基準

エーザイ株式会社 ハラヴェン®
 静注 1mg 適正使用ガイド、p15

8. 院内製剤の種類、患者同意を含めた調製上の正しい手続きが実施できる

医薬品開発の進歩はめざましいが、多様な疾病、病態をもつ様々な患者に最適な薬物療法を実施する為には、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）による承認を取得して供給されている医薬品だけでは必ずしも十分ではない場合がある。院内製剤は、長年にわたり、多様でかつ個別の医療ニーズに応えるべく、病院薬剤師により調製され、高度・複雑化する医療に貢献してきた。一方、院内製剤がきっかけとなり薬機法による承認を取得した医薬品も数多く存在することは、薬物治療における院内製剤の必要性を示しているものである。

院内製剤は、その使用目的に応じ、①調剤の準備を目的とするもの、②患者の治療・診断を目的とするもの、③医療に用いるが患者の治療・診断目的ではないものに大別できる。さらに、調剤の迅速化、効率化を図るための予製を行うものから、全く新たな薬剤を製造するものも存在し、院内製剤の種類は数多く存在する。

このように医療のニーズに対応すべく、院内製剤は医療法の下で医療機関の責任下で院内において調製・使用されているが、その際に度重なり改正されてきた薬事関係法規や製造物責任法の精神を踏まえ、日本薬局方の製剤総則に準拠することが求められていることは当然である。

【院内手続き】

次項で示すクラス分類に従って、委員会での審査や承認等が必要となる。

倫理性を審査する委員会における審査が必要な場合において、当該医療機関に未承認新規医薬品等評価委員会等が設置されている場合は、当該委員会の規定に基づき運用する。該当する委員会が存在しない場合には、薬事委員会、倫理審査委員会、安全管理委員会などの院内の既存委員会にて、当該医療機関での当該院内製剤の使用の適否、使用条件等について判断すること。なお、調製手順等に変更があった場合には、原則、その都度当初に審査を受けた委員会等の審査を受ける必要がある。未承認新規医薬品等評価委員会等に審査を申請する場合は、各医療機関において定められた手続きに従って行う必要があるが、クラス分類に拘わらず、以下に示した項目を記載した院内製剤調製関係文書を薬剤部門で当該委員会において定められた期間保管する。また、院内製剤の院内審査においては、病院薬剤部門に属する薬剤師が委員として審議に加わり、薬に関する専門的知識、技術に基づいて判定に寄与することが推奨される。なお、特定機能病院における未承認新規医薬品等を用いた医療への対応については、別途医療法における定めがあるため、院内製剤の使用にあたっては留意する。特定機能病院以外の病院が特定機能病院に準じた措置を講ずる場合には、院外の委員会への審査の委託も可能であるが、医療法施行規則第1条の11第2項第4号の規定を遵守する必要がある。

【審査を受ける際に備えるべき書類】

- ① 製造の必要性、妥当性に関する文書
- ② 製造に関わるプロトコル案（製造原料、量、製造方法、手順）
- ③ 投与目的、用法・用量、適正使用のための注意点を記した文書
- ④ 予想される有害事象や安全性を確保するための情報を記した文書
- ⑤ 有害事象発生時の対応を記した文書
- ⑥ 患者への説明書及び同意書（案）
- ⑦ 製剤調製の根拠となる医学的文献

【院内製剤を行う際に備えるべき書類】

- ① 医師からの調製依頼書
- ② 承認されたプロトコル
- ③ 製造原料及びその量を記した文書
- ④ 製剤調製記録簿（調製年月日、調製者、原材料、ロット番号、秤取量等を記載したもの）
- ⑤ 使用期限・保管方法を記した文書
- ⑥ 製剤に使用する機器の管理（バリデーション）状況記録簿
- ⑦ 定性、定量試験の手順書
- ⑧ 投与目的、用法・用量、適正使用のための注意点を記した文書
- ⑨ 予想される有害事象や安全性を確保するための情報を記した文書
- ⑩ 有害事象発生時の対応を記した文書
- ⑪ 患者への説明書及び同意書（写）
- ⑫ 製剤調製の根拠となる医学的文献
- ⑬ 参考文献（品質保証の根拠となる科学的文献）

【引用文献】

1. 日本病院薬剤師会 院内製剤の調製及び使用に関する指針（Version1.1）

9. 院内製剤のクラス分類に基づき適切に調製できる

日本病院薬剤師会では、院内製剤のクラス分類を行うとともに、クラス毎に必要な医療機関内の手続きに関する基準及び院内製剤の品質保証の方法等を定めることにより、医療ニーズに対応し、安全で安心かつ適正な院内製剤の調製及び使用を図ることを目的に、「院内製剤の調製及び使用に関する指針（ver.1.0）」が平成24年7月に発行された。院内製剤を製造プロセスや使用目的等に従い、以下のようにクラス分類をする。

クラスⅠ

- ① 薬機法で承認された医薬品またはこれらを原料として調製した製剤を、治療・診断目的で薬機法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）外で使用する場合であって人体への侵襲性が大きいと考えられるもの
- ② 試薬、生体成分（血清、血小板等）*、薬機法で承認されていない成分またはこれらを原料として調製した製剤を治療・診断目的で使用する場合（*患者本人の原料を加工して本人に適用する場合かつ特定細胞加工物に該当しない場合に限る）

クラスⅡ

- ① 薬機法で承認された医薬品またはこれらを原料として調製した製剤を、治療・診断目的として薬機法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）外で使用する場合であって、人体への侵襲性が比較的軽微なもの
- ② 試薬や医薬品でないものを原料として調製した製剤のうち、ヒトを対象とするが、治療・診断目的でないもの

クラスⅢ

- ① 薬機法で承認された医薬品を原料として調製した製剤を、治療を目的として、薬機法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）内で使用する場合
- ② 試薬や医薬品でないものを原料として調製した製剤であるが、ヒトを対象としないもの

<クラス分類の例>

クラスⅠ：注射剤など人体への侵襲性が大きい場合

主薬として試薬等を治療・診断目的で製剤する場合

クラスⅡ：承認された投与経路の変更（例：注射→内服）治療・診断目的ではない場合（手術時マーキング用等）原材料とする医薬品に添加剤等を加えて打錠する場合
局方品を治療・診断目的で適用範囲外で製剤化する場合

クラスⅢ：調剤の準備行為として2以上の医薬品を混合予製する場合（例：軟膏の混合、散剤の希釈、消毒剤の希釈など）医薬品をカプセルに充填する場合 局方品の適用範囲内での製剤化を行う場合 組織保存液

【院内製剤のクラス分類毎に必要な院内手続き】

院内製剤は、医療機関の自己責任において製造されるものであるが、上に示したクラス分類に従って、以下のような院内手続きを踏む必要がある。

クラスⅠ：倫理性（科学的妥当性を含む）を審査する委員会での承認 文書による患者への説明と自由意思による同意

クラスⅡ：倫理性（科学的妥当性を含む）を審査する委員会での承認 患者への説明方法と同意書の要・不要については審査委員会の指示に従う

クラスⅢ：院内製剤と各使用目的のリストを院内の適切な委員会に報告

【原料の選択について】

原料を決める際には以下の順で選択を行う。

- ① 局方品
- ② 医薬品
- ③ 試薬（特級試薬など純度の高いものを選択し、不純物の安全性を確保する）

【院内製剤の表示について】

院内製剤については、以下の項目を表示する。

- ① 品名、規格・含量
- ② 調製年月日
- ③ 使用期限
- ④ 保管方法

【院内製剤調製時及び品質確認のための設備等について】

院内製剤の特性に鑑み、適切な設備の下で行う。特に無菌性が重要なものについては、必ず無菌環境下で行う。なお、院内製剤を行うための設備・機器等が当該医療機関にない、あるいは十分でない場合には、医療機関連携により、当該医療機関の薬剤師が、それらが整っている施設を借用して製剤することを妨げない。品質確認を行うために必要な機器等は自施設において備えることが望ましいが、自施設にそれらの機器等がない場合には、それらの機器等を有する他施設の借用や外部への委託等の適切な手段で確認を行う。

【使用記録（クラスⅠ及びクラスⅡ）】

院内製剤を使用した患者については患者名、使用年月日、使用量等を記録する

【引用文献】

1. 日本病院薬剤師会 院内製剤の調製及び使用に関する指針（Version1.1）

10. 院内で使用可能な医薬品情報源の特徴を理解し、適切に使用できる

病院薬剤部の医薬品情報（drug information：DI）室は、薬物療法の最適化に必要な根拠情報の収集・評価・管理・提供を行っている。また、診療報酬の観点からも、薬剤管理指導料や病棟薬剤業務実施加算の算定要件として、DI室の設置及び院内からの相談に対応出来る体制の整備が求められている。

医薬品情報は薬剤師の業務全般にわたり不可欠な存在である。DI室の担当薬剤師のみならず病棟担当薬剤師と連携・協働し薬剤部全体で行うべき業務として、日々研鑽し、ニーズにあった情報提供を積極的に行う必要がある。

代表的な医薬品情報源として、以下4項目の特徴を示す。

1. 医療用医薬品添付文書（添付文書）

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」）第68条の2第2項第1号の規定に基づき、医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師、薬剤師等の医療関係者に対して注意事項等情報等の必要な情報を提供する目的で当該医薬品の製造販売業者が作成する基本的な情報源である。

薬機法の改正により、2021年8月からこれまで医薬品などの製品と一緒に同梱されていた紙の添付文書は原則廃止され、電子的な方法で閲覧することが基本となっている。

2. 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会が記載要領を策定し作成・配布を製薬企業に依頼しており、添付文書では不十分な情報を補完するために提供されている。有効成分の安定性、製剤の安定性、添加物、注射剤の溶解後の安定性、各種の使用上の注意の設定理由、胎児への移行性、乳汁中への移行性、薬物代謝の詳細、毒性試験など添付文書では十分に得られない情報が記載されている。

3. 製品情報概要（パンフレット）

個々の医療用医薬品に関する正確な情報を医療関係者に伝達し、その製品の適正な使用を推進することを目的として作成される資材である。記載内容は日本製薬工業協会によって作成された「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」によって厳格に規定されており、開発の経緯、特性、製品情報、臨床成績、薬物動態/薬効薬理、安全性薬理試験及び毒性試験、製剤学的事項が記載されている。

4. 緊急安全性情報、安全性速報（イエローレター、ブルーレター）

医薬品等の製造販売業者から、医薬品の安全性に関する緊急かつ重要な情報を伝達する場合に黄色の「緊急安全性情報」（イエローレター）や、これに準じて迅速な注意喚起が必

要な場合の青色の「安全性速報」（ブルーレター）による情報伝達が行われる。

これまで「緊急安全性情報」は原則直接配布とされていたが、2023年8月から従来の直接配布に加えて、迅速性や網羅性の向上を目的として、「安全性速報」における情報提供と同様に、FAX、電子メール、ダイレクトメール等の電子的な方法による情報提供が可能となった。

5. 医薬品安全対策情報（Drug Safety Update：DSU）

日本製薬団体連合会安全対策情報部会に参加している製薬企業が製造販売または輸入している医療用医薬品の、使用上の注意改訂情報が定期的にまとめて提供される。改訂内容の重要度に応じて、最重要、重要、その他に分類される。

日本病院薬剤師会が策定した「医薬品情報業務の進め方 2018」において、薬剤部が提供すべきDI業務として以下の12項目が解説されている。

1. 医薬品情報の収集、専門的評価、整理・保管及び加工
2. 医薬品に関する情報の伝達・周知
3. 医薬品に関する質疑への応答
4. 病院における医薬品の適正使用や安全管理に係る委員会への参画
5. 病棟担当薬剤師等の臨床薬剤師との連携・支援
6. 安全性情報の入手と整理・活用
7. 医薬品の製造販売後調査への関与
8. 他の医療従事者および医療関連分野の学生に対する教育
9. 薬剤師および薬学生に対する基本的なDI業務及び専門性を高めるための教育と訓練
10. DI関連の情報科学に関する研究
11. 医薬品、家庭用品及び農薬等の中毒情報の収集と伝達-
12. 地域におけるDI業務の連携

医薬品情報業務に利用出来る情報源として、「医薬品情報業務の進め方 2018」において複数の書籍・インターネットが紹介されている。併せて参考されたい。

【引用文献】

1. 日本病院薬剤師会 医薬品情報業務の進め方 2018 平成30年4月14日
2. 厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 <https://www.mhlw.go.jp>【2023年12月4日参照】

11. 医薬品情報（DI ニュース等）を作成できる

病院内では、種々の医薬品情報を院内の他職種スタッフ間で共有することが求められる。この場合は、職種を問わず、すべての医療スタッフに利用され得る情報提供をすることが必要となる。病院薬剤部では、全ての医療スタッフに対し、その重要度・緊急度によって様々な手段・ツールを用い情報提供を行う。最も一般的かつ定期的に発行される情報提供ツールが「DI ニュース」と呼ばれる院内医薬品情報誌である。

以下に DI ニュースでの情報提供項目の一例を記載する。重要度・緊急度の高い必達事案については、発出即時の情報提供は勿論のこと、追って DI ニュースに掲載することでより確実な情報提供を行う事が出来る。

【DI ニュースでの情報提供事項例】

- ① 採用薬の添付文書改訂情報
 - ・ 効能効果・用法用量の追加・削除
 - ・ 使用上の注意等の改訂
- ② 医薬品供給・流通状況（欠品情報）
 - ・ 緊急性が高いものは別途個別にお知らせ文書の作成が必要
 - ・ 抗生剤や感冒薬・鎮咳薬など複数診療科・患者に影響が大きい薬剤は、一覧表だけでなく、代替薬の記載も必要である。
- ③ 医薬品の安全性情報
 - ・ 大規模な回収実施や緊急安全性情報・安全性速報発出時は発出即時 + DI ニュース広報等、確実な情報提供を行う
- ④ DI 室に寄せられる件数の多い医薬品に関する質疑・応答情報
- ⑤ 院内で発生した副作用事例報告
- ⑥ 医療安全情報（PMDA 医療安全情報、日本医療機能評価機構 医療安全情報 など）
- ⑦ 薬事委員会採用薬報告

DI ニュースは誌面として紙媒体で広報するだけでなく、電子カルテ端末上からイントラネットを通じ院内に共有することで、過去の発行内容をいつでも簡易に参照出来るようなシステムが好ましい。

薬情最前線

DIニュース 12月号

徳山中央病院 薬剤部 DI室
内線：2181
2023年(令和5年)

2023年11月度 薬事委員会報告

新 薬 剤 形	薬名	メーカー	備考
注	エタフィタ錠30mg	8817 ユーザイ	パーセントラール®(エタフィタ)の増産と並行し、供給量の確保。供給量の確保一部 アスプレック®(エタフィタ)の供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	サルプレップ配合内服薬	9813 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	タケキャブ錠10mg	9813 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	タケキャブ錠20mg	9813 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ゾムラ錠(副作用軽減剤) (併用剤)	1813 ツムラ	薬名ゾムラ®の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ゾプレソド錠20mg	71068 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ゾファア錠45mg	9813 MSD-西野	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	コモテイクス皮下注200mgペン	118,249,210 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ゾラメーグ皮下注15mg	48,702,010 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ビルオア点眼薬250mg	81,138 日本製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	エムトリス点眼薬250mg/3mL	985,576 プレパライオン	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	エムトリス点眼薬1150mg/11mL	2349,090 プレパライオン	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ルビドリン錠(副作用軽減剤) (併用剤)	76,772 日本製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ルビドリン錠(副作用軽減剤) (併用剤)	443,348 日本製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ルビドリン錠(副作用軽減剤) (併用剤)	981 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	ルビドリン錠(副作用軽減剤) (併用剤)	401,3 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。

一部を除き12月1日に使用開始予定。

新 薬 剤 形	薬名	メーカー	備考
注	タケキャブ錠10mg	9813 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。
注	タケキャブ錠20mg	9813 武蔵製薬	錠剤の増産と並行し、供給量の確保が期待される。本剤は新薬。

薬剤部からのお知らせ

★ ノボラビッド®フレックスタッチ(速効型インスリン) 供給量減少について

ノボ ノルディスクファーマ社が製造販売を行っている「ノボラビッド®フレックスタッチ®」について、2024年1月から、**大幅な出荷量減少**が行われることとなりました。これは世界的なGLP-1製剤の需要増加、一部の製造拠点における生産能力の限界により、フレックスタッチ®(注入器本体)の製造に影響が出たためであり、通常出荷再開の目途は立っていません。

お手数ですが、2024年1月以降 下記代替品へ順次処方変更をお願い致します。

【代替薬】

- ・ ノボラビッド®注 フレックスペン[®] ※ 2024年1月 再口産
- ・ インスリン アスパルトBS注ノロスター NR「サノファイ」 (パイオ後継品)

★ オセルタミビルリン酸塩(先発:タミフル®)ドライシロップの在庫運送に伴う協力依頼

オセルタミビルリン酸塩(先発:タミフル®)ドライシロップについて、令和5年11月8日付で**厚生労働省**から「在庫運送に伴う協力依頼」が発出されました。現在、インフルエンザの早期流行により、ドライシロップ発売の2社、先発品【タミフル(中外製薬)】、後発品【オセルタミビルDSN「サワイ」(沢井製薬)】いずれの製剤も出荷調整中です。

確性確定者、かつ吸入の出来ない小児にドライシロップ製剤を今シーズンを通し処方可能とするため、どうかご協力下さいませ種お願い致します。

(1) みなし確性での処方はお控え下さい。

(2) 5歳以上の患者に対しては、使用が可能であれば吸入薬をご処方下さい。

【当院採用のインフルエンザ吸入薬】

- ・ イナビル吸入粉末剤20mg
- ・ イナビル吸入懸濁液160mgセット
- ・ リレンザ

★ 妊婦に禁忌とされている新型コロナウイルス感染症治療薬の処方について

日本感染症学会、日本化学療法学会及び日本産婦人科学会、日本医師会・日本薬剤師会により、妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方・調剤に関する合同声明文が公表されました。重要なお知らせの御参考とさせていただきます。【[詳しくはこちら](#)】

図 1.徳山中央病院 DI ニュース 2023 年 12 月 引用

【引用文献】

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 平成 25 年度医薬品医療機器等総合機構委託、<https://www.pmda.go.jp/files/000221505.pdf>【2023 年 12 月 4 日参照】
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品・医療機器等の安全性情報の入手・伝達・活用状況等についての調査「医薬品安全性情報の入手・伝達・活用に関する優良事例調査報告書」 <http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0010.html>【2023 年 12 月 4 日参照】

12. 処方・注射オーダーのチェックシステム（マスタ）を作成・更新できる

医薬品マスタとは、コンピュータが特定の医薬品を正確かつ一意に特定して処理できるように紐付けられたコードと、その管理データの総称である。医薬品マスタには、医薬品名称（商品名・一般名）、各種医薬品コード、薬価、薬価単位、規格、剤形、管理区分（劇・毒・麻）、採用区分など複数の情報が格納されている。

【医薬品コード】

電子カルテ上の併用禁忌などの相互作用チェックは、通常個々の医薬品コードの重なりで確認が行われている。また、レセプト請求上必要なレセプトコードや医事内部コードなど、マスタ設定には医事課との連携も重要である。マスタ作成にあたっては、各コードの違いを理解し、電子カルテの仕組み・設定内容を把握する必要がある。

薬価基準収載医薬品コード(厚労省コード)

- ・ 薬価ごとに設定されている英数 12 桁のコード、厚労省により管理されている
- ・ 官報薬価基準収載医薬品のみ対象
- ・ 一般名に対して1つのコードが付与されるため、統一名収載品（一般名薬価収載品）は複数の薬剤が存在していても、同一成分・剤形・規格・薬価であれば同じコードとなる

個別医薬品コード(YJコード)

- ・ 薬価基準収載医薬品コードと同じ英数 12 桁のコード
- ・ 統一名収載品でも個々の医薬品に対して別々のコードが付与される

レセプト電算処理システム用コード

- ・ 審査支払機関にレセプトを提出する際に使用するコード

GTIN(ジーティン) / GS1コード

- ・ 商品識別コード
- ・ 調剤包装単位、販売包装単位、元梱包装単位によってそれぞれ付与され、このコードを元にバーコードが表示される。
- ・ 特に散薬や水剤の調剤時に薬剤チェック目的で使用される事が多い

【誤処方・誤調剤を防ぐ】

医療安全の観点からもマスタの設定は非常に重要である。誤処方・誤調剤が起こらないよう、表示名称の情報付加や薬剤名の赤色表示など、マスタ設定により防げる事例も多い。電

子カルテベンダー（メーカー）やその仕様により限局されるが、設定可能な機能を把握し有効活用出来ると良い。

- ・類似薬剤名の差別化

テオドール錠 ←→ (抗てんかん)テグレート錠

- ・薬剤名にマーク付加

【TDM 対象薬】 TDM: バンコマイシン点滴静注用

【院外限定採用薬】 院外：ベサコリン散 5%

- ・薬剤名に情報付加

フェンタニル静注用 0.1mg/2mL 、カルボプラチン点滴静注液 150mg/15mL

- ・薬効別に薬剤色で差別化

1	抗がん剤 内服 後 エスワнтаイホウ配合00錠T20
2	抗がん剤 内服 後 エスワнтаイホウ配合00錠T25
1	抗血栓 内服 後 クロピドグレル錠75mg 「SANIK」
2	抗血栓 内服 後 クロピドグレル錠25mg 「SANIK」

- ・連日内服により重篤な副作用が発生する恐れのある薬剤の用法自動展開（デフォルト）化

方は用量を1日量で入力して下さい。 院外薬⇔院内薬 日数一括変更 ヘルプ

※3文字以上入力して検索してください

前方一致 部分一致 キーボード RP入替 C

Rp	選択薬品	数量	単位	
	リウマトレックスカプセル2mg	2	CP	変更

1日2回 朝 () 個 ・ 夕 () 個 食後 毎週 曜日

確定 中止

【マスタの管理について】

医薬品マスタは誰でも自由に設定可能な状態では危険である一方、担当者 1 人しか設定管理方法が解らないのもまたリスクが大きい。設定を誤るとその影響は、病院全体は勿論、院外処方の場合には地域の保険薬局まで大きな問題を及ぼす事に繋がりがねない。多くの人が重要性を知り、複数人で管理・設定のチェックが行える様、更新履歴は記録し、また手順化しておくことが望ましい。

【参考資料】

1. 一般財団法人 医療情報システム開発センター <https://www.medis.or.jp>【2023 年 12 月 4 日参照】

13. プレアボイド症例や有害事象症例を報告できる

プレアボイドとは、「prevent and avoid the adverse drug reaction(薬による有害事象を防止・回避する)」という言葉をもとにした造語である。薬剤師の職能を表現するために作成された報告書の1つがプレアボイド報告である。

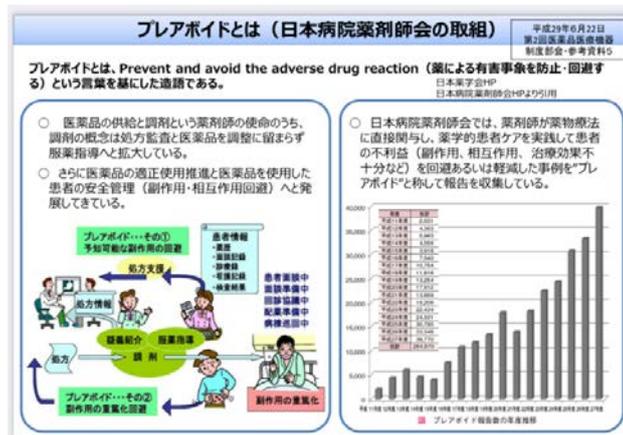


図1.プレアボイドとは（日本病院薬剤師会の取組）

厚生労働省、第2回医薬品医療機器制度部会・参考資料5 平成29年6月22日【2023年12月21日参照】

【プレアボイド報告とプレアボイドの広場】

薬剤師が治療にどう関わり、その行為が患者の治療にいかに関与したのかを薬学的な観点から考察しまとめたものである¹⁾。このプレアボイド報告は日本病院薬剤師会が事例を収集しており、日本病院薬剤師会のウェブサイトを通じて提出するようになっている。現在その報告は、薬剤師の薬学的介入の内容から、以下の3つに分類されている¹⁾。

- ① 副作用を発見したがその重篤化を回避した事例
- ② 副作用を未然に回避できた事例
- ③ 薬物治療効果の向上につながった事例

この報告には、薬剤師が本当に医療に役立つポイントを、同業者だけでなく他者にも理解してもらう目的も含まれる¹⁾。治療に携わる際の薬学的なロジックを学び、自らのスキルを向上させるために日々の業務をこの報告書のなかに落とし込めるように、意識していただきたい。新任病棟薬剤師の教育に際して、薬学的患者ケアの見本として本誌面を活用してほしい。

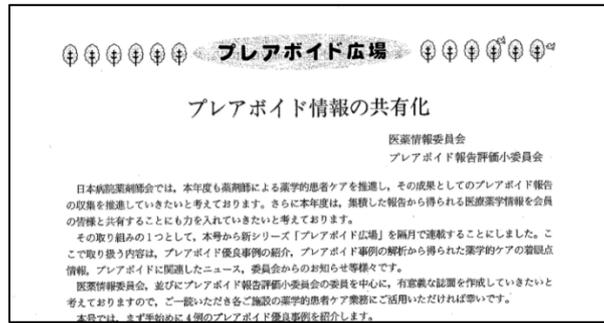


図2. プレアボイド広場 プレアボイド情報の共有化

日本病院薬剤師会、プレアボイドの広場、<https://www.jshp.or.jp/information/preavoid-hiroba.html>、【2023年12月21日参照】

【医薬品副作用報告】

医薬品副作用報告とは、医薬品・医療機器等安全性情報制度に従うものである¹⁾。この制度は、日常、医療の現場においてみられる医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によって発生する健康被害等（副作用、感染症及び不具合）の情報を医療関係者等が厚生労働大臣に報告する制度である¹⁾。報告窓口は医薬品医療機器総合機構（PMDA）である²⁾。

医薬品副作用情報の集積は、適切な薬物治療の遂行と未知の副作用の発生予測に必要不可欠である¹⁾。この情報の積み重ねが、より正確な添付文書の更新や医薬品リスク管理計画（risk management plan ; RPM）の改訂につながっていく¹⁾。

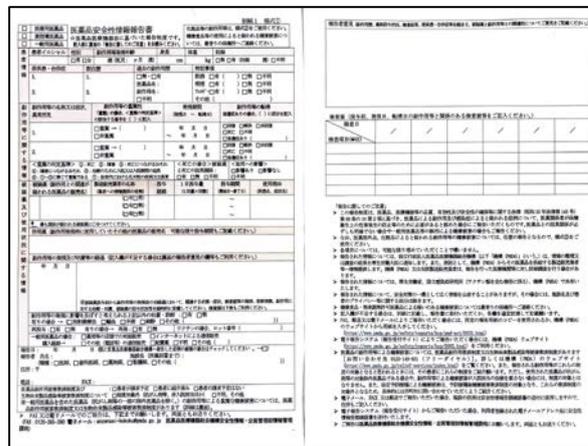


図3. 医薬品安全性情報報告書

医薬品医療機器総合機構：報告方法及び報告用紙、

<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.htm1>、(2023年12月21日参照)

【医薬品副作用被害救済制度³⁾】

医薬品副作用被害救済制度は、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による健康被害を受けた方に対して、医療費等の給付を行い、被蓋を受けた方の迅速な救済

を図ることを目的として、1980年に創設された制度であり、医薬品医療機器総合機構法に基づく公的な制度である。

ヒトや動物等、生物由来するものを原料や材料とした医薬品や医療機器である生物由来製品、並びに再生医療等製品（生物由来製品等）については、ウイルス等の感染の原因となるものが入り込むおそれがあることから、様々な安全性を確保するための措置が講じられる。しかしながら、最新の科学的な知見に基づいて安全対策が講じられたとしても、生物由来製品等による感染被害を完全になくすことは不可能である。

このような背景から、平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設された。平成16年4月1日以降（再生医薬品等製品については平成26年11月25日以降）に生物由来製品等を適正に使用したにもかかわらず発生した感染症により、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害等の健康被害を受けた方の救済を図ることを目的として医療費、医療手当、障害年金等の救済給付を行う公的な制度である。

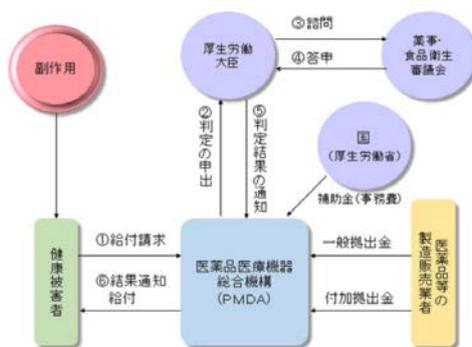


図4. 医薬品副作用被害救済制度に関する業務 手続き

医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用被害救済制度に関する業務、
<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0001.html>、【2023年12月21日参照】

【引用文献】

1. 全国国立病院薬剤部科長協議会、病院薬剤師のためのスキルアップ×キャリアアップガイド、じほう、92-95より一部改編
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品・医療機器等安全情報、
<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html>、【2023年12月21日参照】
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬品副作用被害救済制度に関する業務、
<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0001.html>、【2023年12月21日参照】

14. 施設内の医薬品採用/緊急（臨時）採用の手順に基づき対応できる

【医薬品の採用】

医療機関において使用する医薬品は、医師の判断や診療各科の特徴に応じて決定されるべきものであるが、その採用に際しては医薬品の安全性に加え、取り間違い防止の観点から製剤の形状、大きさや包装デザインなどの識別性も検討し採用の可否が決定される必要がある。

採用にあたっては定期的に薬事委員会を開催し審議・決定する。薬剤師は新規採用医薬品の申請書の受付、製薬企業のヒアリングを含めた情報収集、資料作成、委員会での医薬品の説明、安全対策の立案などに関わる。採用医薬品に関する情報は院内の各部門・各職種や地域の薬剤師会等へ提供されることが重要である。

【薬事委員会/採用品目数】

薬事委員会とは新たに処方を開始する医薬品の決定や、使用している医薬品の再評価、並びに採用薬の登録削除、医薬品の適正使用に関する事項などを協議決定するための組織である。薬剤師だけではなく、医師、看護部、医事課、総務課など他職種が参加し審議を行うため、病院によっては薬事審議会と呼称されている。病院内における新規医薬品の採用においては、病院内の薬剤管理を効率的に行うため、1つの医薬品を採用する際は同種同効薬を1つ削減する等、「一増一減」ルールの特則に基づき新規採用を行われている事が多い。

【引用資料】

1. 日本病院薬剤師会 医療情報システム小委員会 医薬品の安全使用のための業務手順書作成マニュアル「第23章 医薬品関連の情報システムの利用」に関する解説【2023年12月4日参照】

15. TDMの意義及び一般的な対象薬を理解し、TDMソフトウェアを扱うことができる

薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）とは治療効果や副作用に関する様々な因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した薬物投与を行うことである。多くの場合、血中濃度が測定され、臨床所見と対比しながら投与計画が立てられる。薬物を投与する際には期待する効果とそうでない効果（副作用）が現れるが、それらが薬物の血中濃度と相関する場合に血中濃度を指標として投与法を決定する。TDMが行われる薬物には一般的な指標として有効血中濃度が知られている。

例えば抗MRSA薬である塩酸バンコマイシンではMRSAのMICが考慮され、最低血中濃度が $5\ \mu\text{g/mL}$ 以上であることが必要であるが、最低血中濃度が $15\sim 20\ \mu\text{g/mL}$ 以上になると腎機能障害などの副作用が生じやすくなるため、一般的には $5\sim 15\ \mu\text{g/mL}$ が有効血中濃度とされてきた。最近は有害事象発現をより少なくする方法として、血中の津おからAUCを算出し、AUCを基にしたTDMがバンコマイシンでは行われている。しかし個々の患者における薬物への反応性が異なるため、治療評価項目である細菌培養や発熱、炎症所見、また、副作用の評価項目である腎機能などを観察しながら投与を行う必要がある。薬物投与の際に治療目標の指標となる観察項目をモニタリングパラメータと呼ぶが、PK-PDパラメータやバイオマーカーもTDMのモニタリングパラメータとして利用されるようになり、治療の個別化はより最適化されるようになった。

実際、抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022では、バンコマイシンのトラフ値は、臨床効果・安全性の両者を達成する目標値の設定はできないため、AUCを指標とするよう改訂された。実臨床ではAUCは $400\sim 600\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が推奨され、目標トラフ値の設定はなくなった。その他にもテイコプラニンは高用量負荷を推奨、アミノグリコシド系は単回投与を推奨等の改訂もあり、最新のガイドラインを参照すること。

表 TDM の対象となる薬剤（一部のみ記載）

グループ	薬剤名：医薬品名
グリコペプチド系抗菌薬	バンコマイシン：塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5 g, テイコプラニン：注射用タゴシッド® 200 mg
アミノ配糖体抗菌薬	アルベカシン：ハベカシン® 注射液 100 mg, ゲンタマイシン：ゲンタシン® 注 60 など
抗てんかん薬	カルバマゼピン：テグレート® 錠 200 mg, フェニトイン：アレビアチン® 錠 25 mg, フェノバルビタール：ノーベルバル® 静注用 250 mg など
免疫抑制薬	シクロスポリン：ネオーラル® 50 mg カプセル, タクロリムス：プログラフ® 注射液 5 mg など
抗悪性腫瘍薬	イマチニブ：グリバック® 錠 100 mg, メトトレキサート：メソトレキセート® 点滴静注液 1000 mg など

その他に、強心薬、抗不整脈薬、抗真菌薬、テオフィリン製剤、ハロペリドール製剤、プロムペリドール、炭酸リチウム製剤など。

- 【引用文献】日本 TDM 学会 TDM の基礎知識より一部改編、https://www.igaku-shoin.co.jp/paper/archive/y2021/3405_05【2023 年 10 月 26 日参照】

16. 自院での TDM 業務の流れ（オーダー、採血、測定、解析、治療へのフィードバックなど）に基づき TDM 業務ができる

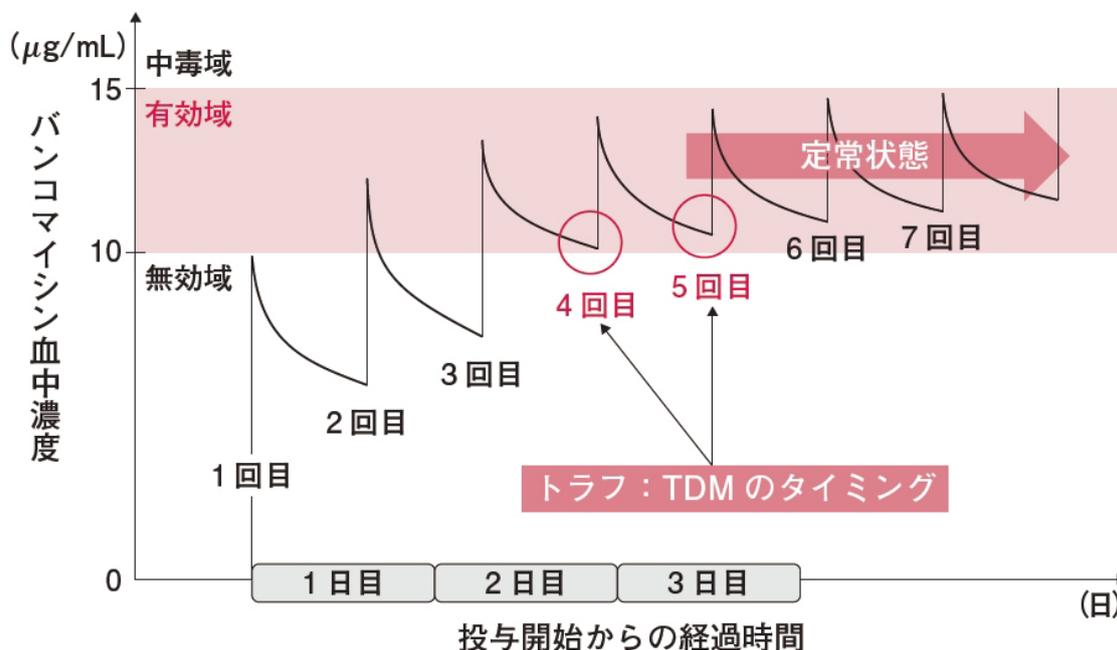


図 薬物投与後の血中濃度の推移と採血のポイント（バンコマイシンの場合）

血中薬物濃度が低値の場合は無効に、また高値であれば腎障害などの中毒反応が起こりやすくなるために、有効域内に収めるよう適切なタイミングでの TDM が求められる。それゆえ血中薬物濃度の変化が一番緩やかでブレの少ないトラフ値での採血が行われなければならない。本例で使用したバンコマイシンの有効域は 10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲。採血のタイミングは投与 4～5 回目の直前が推奨される。

【採血時の注意事項】

1つ目は、薬物濃度が定常状態（投与量と排泄量が同じになる状態）になってから採血を実施することである。定常状態に至るまでには薬物の半減期の 4～5 倍の時間が掛かるといわれている。バンコマイシンの半減期は 6～12 時間であり、1日2回投与した場合、約 48 時間経過すると定常状態に達していると考えられることから、初回 TDM は投与 3 日目（投与 4～5 回目の直前）が望ましいといえる。

ポイントのもう 1つは、採血の時間帯である。トラフ値とは次の投与直前（約 30 分前）の時間帯を意味しており、図に示したように、トラフのタイミングでは血中濃度の変化が一番緩やかでブレが少ない時間帯となる。一方トラフ以外のポイントでは、短時間で血中濃度に差が出るため、結果に誤差を生じさせてしまう。

また、テオフィリンなど薬によってはピーク値に依存して副作用の起こるものがあり、副作用を確認する場合にピーク値を採血する薬がいくつか知られている。つまり個々の薬によって効果あるいは副作用・中毒の確認など、目的にあった採血時間が必要となる。但し、フ

エノバルビタールのように半減期が長く、一日の血中濃度の振れ幅が小さい場合にはどのタイミングで採血を行っても問題はない。これらの概念に相当しないのがアミノ配糖体系の抗菌薬（ピーク値とトラフ値の2点採血）とメトトレキサート（24, 48, 72時間の経時採血）であり、急を要しない場合は定常状態（半減期の3~4倍以上の時間）で採血を行う。

【採血時の注意事項】

薬物血中濃度を測定する際の採血は通常静脈採血であり、点滴静注を行っている場合には、薬物が投与されているルート側と異なる体幹から採血を行う。点滴ルートからの採血はなるべく避け、採血が困難でルートからの血液採取を行う場合には、点滴ルート内に薬物の残留が無いように注意する。採血管には血漿分離剤を使用しているものがあるが、分離剤に吸着される薬物もあるため、分離は速やかに行う。測定まで時間がかかる場合には冷所に保管し、当日測定できない場合には凍結保存とする。ほとんどの薬物は血清あるいは血漿濃度を用いて測定するが、シクロスポリンは赤血球への薬物分布が多いため全血を用いる。

【引用文献】

1. 日本 TDM 学会 TDM の基礎知識より一部改編、https://www.igaku-shoin.co.jp/paper/archive/y2021/3405_05(2023年10月26日参照)

17. 使用頻度の高い TDM 対象薬剤の初回投与量、維持投与量の算出・処方提案ができる

【分布容積 (Vd) と負荷投与量】

ある薬物を急速静脈または経口で投与する場合を考える。但し、経口投与の場合、薬物の吸収速度は極めて速く、経口投与後の血中濃度推移が急速静脈投与後の血中濃度推移に近似できるものとする。

初めて投与量 D (mg) を投与するとき、投与直後の薬物血中濃度 (mg/L) は、体循環に到達する活性型薬物量である $D \times F \times S$ (mg) と Vd (L) の比になる。すなわち、図 1 において、水槽の薬物濃度は、水槽に入れた薬物量と水の容積で決まる。

ここで、F は生物学的利用率 (bioavailability) で、消化管から吸収され代謝を免れて体循環に到達する薬物の割合である。また、S は塩係数 (salt form) と呼ばれる活性型薬物の割合である。

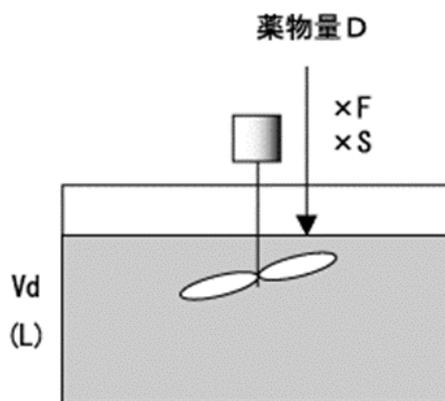


図 1. 薬物量 D に生物学的利用率 F と塩係数 S を掛けた量が体循環に到達して短時間に平衡状態となる。希釈容積=分布容積 Vd と考える。

D の投与によって増加する濃度 ΔC_p は式 1 で表される。そして、Vd は D と ΔC_p から式 2 を用いて計算できる。

$$\Delta C_p = \frac{F \times S \times D}{V_d} \quad \text{式1} \quad V_d = \frac{F \times S \times D}{\Delta C_p} \quad \text{式2}$$

たとえば、水溶性が高い抗生物質のゲンタマイシンの Vd は細胞外液までの水分量に相当する体重の 25% 程度の 10~20L である。一方、脂溶性が高いジゴキシンの Vd は 200L~400L 程度であるが、これは実際に存在する水分量を表していない。すなわち、ジゴキシンの心筋および骨格筋に高濃度に分布することによって血液中のジゴキシン濃度が薄くなったことを示している。Vd は、D を投与して、 ΔC_p となったときの仮定の希釈容積である。

式1をDについて整理し、 ΔC_p の代わりに目標濃度 $C_p \text{ target}$ を用いることによって、速やかに目標血中濃度に到達させるための投与量（負荷投与量、Loading Dose）を計算することができる。

$$\text{負荷投与量} = \frac{C_p \text{ target} \times V_d}{F \times S} \quad \text{式3}$$

つまり、 V_d を用いれば、最初にどれぐらいの量を投与すれば良いかが検討できる。

【クリアランス CL と維持投与量】

薬物量 D を投与して ΔC_p の濃度が増加したあと、もし追加投与を行わなければ、薬物は腎臓、肝臓などから排泄され体外に除去されるため、薬物血中濃度は時間経過とともに低下する。CL（通常単位は L/hr）は薬物の除去能力であり、薬物で汚染された V_d が単位時間あたりどれくらい浄化されるかを表す（図3）。

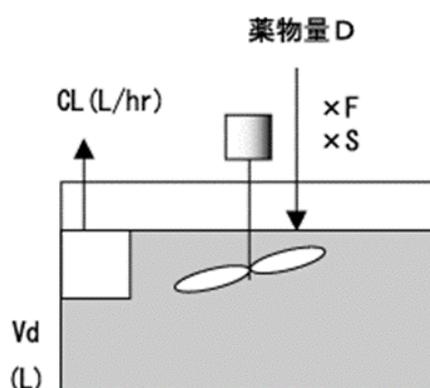


図3. V_d を時間あたり何L浄化できるか；除去能力=CLである

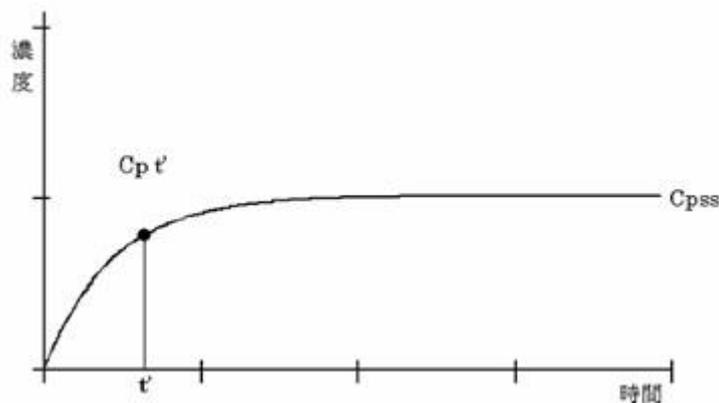
負荷投与を行わずに静脈内に一定速度で薬物を注入するとき、注入速度を R (mg/hr) とすると、濃度はしだいに上昇し、注入開始から t' 時間後には、

$$C_p t \text{ (mg/L)} = \frac{R \text{ (mg/hr)} \times (1 - e^{-k_e \times t'})}{CL \text{ (L/hr)}} \quad \text{式4}$$

となる。ここで、 $(1 - e^{-k_e \times t'})$ は定常状態到達率である。

さらに時間が経過し、 t' が半減期の5倍以上になると、投与速度 R と除去能力 CL がほぼ釣り合って薬物血中濃度は一定となる（図4）。この状態を、定常状態（steady state）という。

$$C_{pss} \text{ (mg/L)} = \frac{R \text{ (mg/hr)}}{CL \text{ (L/hr)}} \quad \text{式5}$$



CL は R と C_{pss} から計算できる。

$$CL (L/hr) = \frac{R (mg/hr)}{C_{pss} (mg/L)} \quad \text{式6}$$

定常状態の目標濃度 $C_{pss \text{ target}}$ 維持するために必要な投与量（維持投与量、単位 mg/hr）は、式5を変形して求めることができる。

$$\text{維持投与量} = C_{pss \text{ target}} \times CL \quad \text{式7}$$

つまり、CL がわかれば最初の投与のあとに1時間あたりどれぐらい量を投与すれば良いかわかる。負荷投与量は目標濃度に V_d を掛けて求め、維持投与量は目標濃度に CL を掛けて求める。

【半減期 ($t_{1/2}$) による投与間隔決定】

CL と V_d の比は消失速度 K_e である。

$$K_e = \frac{CL}{V_d} \quad \text{式8}$$

生物学的半減期（以下、半減期と呼ぶ。略語 $t_{1/2}$ ）は、次式により求める。

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0.693}{K_e} \quad \text{式9}$$

生物学的半減期を用いて投与間隔を決定する薬物としてアミノグリコシド系抗生物質がある。たとえば、ゲンタマイシンは、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に有効なアミノグリコシド系抗生物質であるが、ピーク濃度を最小発育阻止濃度（MIC）の10倍以上とし、トラフ濃度をできるだけ低くすることによって、治療効果がより確実に得られ、かつ聴器障害およ

び腎障害などの副作用を避けることができる。

【引用文献】

1. 日本 TDM 学会 TDM の基礎知識より抜粋

18. 血中濃度に影響を与える因子を評価し、適切な投与量設計ができる

薬物動態は、ときに生体が薬物に対して行うことと説明され、薬物が生体に入り、生体を通過し、生体から出る動き、つまり薬物の吸収、生物学的利用能、分布、代謝、および排泄の経時変化のことを指す。薬力学は、薬物が生体に対して行うことと説明され、受容体結合、受容体後の作用、および化学的相互作用を伴う。薬物動態により薬物作用の発現開始、持続時間、および強度が決まる。これらの過程に関連する公式は、ほとんどの薬物の薬物動態挙動を要約する（基本的な薬物動態パラメータを定義する公式を参照）。

基本的な薬物動態パラメータを定義する公式

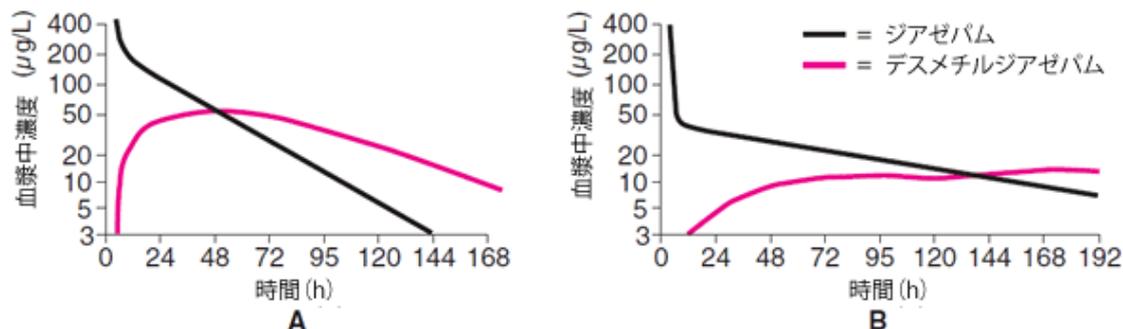
分類	パラメータ	公式
吸収	吸収速度定数	薬物吸収速度 ÷ まだ吸収されていない薬物の量
	生物学的利用能	吸収された薬物の量 ÷ 薬物の投与量
分布	見かけの分布容積	体内の薬物の量 ÷ 血漿中薬物濃度
	非結合率	血漿中非結合型薬物濃度 ÷ 血漿中薬物濃度
消失（代謝および排泄）	消失速度	腎排泄 + 腎外性（通常は代謝性）消失
	クリアランス	薬物消失濃度 ÷ 血漿中薬物濃度、または消失速度定数 × 見かけの分布容積
	腎クリアランス	薬物の腎排泄速度 ÷ 血漿中薬物濃度
	代謝クリアランス	薬物代謝速度 ÷ 血漿中薬物濃度
	未変化体排泄率	薬物の腎排泄速度 ÷ 薬物消失速度
	消失速度定数	薬物消失速度 ÷ 体内の薬物の量 クリアランス ÷ 分布容積
	生物学的半減期	0.693 ÷ 消失速度定数

薬物の薬物動態は患者関連因子およびその薬物の化学的特性に依存する。集団の薬物動態パラメータを予測するために、いくつかの患者関連因子（例、腎機能、遺伝子構成、性別、年齢）を用いることがある。例えば、一部の薬物、特に代謝および排泄の両方を必要とする薬物の半減期は、高齢者で著しく長いことがある（若年男性（A）および高齢男性（B）におけるジアゼパムの薬物動態結果の比較の図を参照）。実際、加齢に伴う生理学的変化は、薬物動態の多くの側面に影響を及ぼす。

他の因子は個人の生理機能に関連する。個人因子の中には影響が合理的に推測可能なものもあるが（例、腎不全、肥満、肝不全、脱水）、特異体質による因子はその影響が予測不能である。個人差があるため、薬剤投与は各患者のニーズに基づく必要があり、慣習として

それは、治療目的を満たすまで用量を経験的に調節することによって行われている。このアプローチは、至適反応を遅延させたり有害作用を生じさせたりすることがあるため、しばしば不十分となる。

薬物動態の原理を理解することは、処方者が投与量をより正確に、より迅速に調整するのに役立つ。薬物動態の原理を薬物療法の個別化に応用することを治療薬物モニタリングと呼ぶ。



若年男性 (A) および高齢男性 (B) におけるジアゼパムの薬物動態結果の比較

ジアゼパムは、肝臓において P-450 酵素系を介してデスメチルジアゼパムに代謝される。デスメチルジアゼパムは活性を有する鎮静薬で、腎臓により排泄される。

0 = 投与時間。(Adapted from Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI: Diazepam disposition determinants. 27:301-312, 1980.)

【引用文献】

1. MSD マニュアル (<https://www.msmanuals.com/ja-jp>、2023 年 10 月 26 日参照)

19. 肝機能・腎機能低下時における薬物動態と、薬物治療・投与設計時に注意すべき点を考慮した薬学的管理を実践できる。

【腎機能低下時の薬物動態の変化】

・腎排泄性薬物の蓄積

「尿中未変化体（未変化体の多くが活性体）排泄率が高い薬物」は排泄が遅延し、消失半減期が延長する。それに伴い血中濃度も上昇するため、これらの薬物を投与するときは減量・投与間隔の延長などをしないと副作用が起きる可能性が高くなる。

また、活性代謝物の蓄積が問題となるときもあり、ジソピラミド（商品名リスモダン）では抗コリン作用・低血糖、モルヒネでは鎮静作用・傾眠などがあり、腎不全時では減量が必要である。

・消化管浮腫による吸収低下

腎機能が低下すると消化管浮腫が起こる場合がある。この消化管浮腫により、フロセミド（商品名ラシックス）は吸収率が約 1/2 に低下することがあり、経口ではなく注射剤に変更し投与する場合もある。

・蛋白結合率の変化

慢性腎疾患（CKD）のステージ G4～G5 の患者、血液透析患者、腹膜透析患者では血中アルブミン濃度が低下しやすい。多くの薬物は血中でアルブミンなどのタンパク質と結合し、結合型と非結合型の形で存在しており、その結合の割合は薬物により異なる。結合型は遊離型になると作用を発現するため、血中のアルブミン量が少ないと結合する薬が少なくなり、その分だけ作用が強くなる場合があるが、一部の薬剤や条件を除き、低アルブミン血症による遊離型濃度の上昇は認められない。

<参考>

- 肝代謝型薬物でタンパク結合率が高く、肝抽出率（肝臓に入った薬物が肝臓で除去される割合）が低いフェニトイン（商品名アレビアチン）、ワルファリン（商品名ワーファリン）、バルプロ酸（商品名デパケン）などは、腎機能低下によるタンパク結合率の低下（→非結合型の薬物の増加）で代謝が早くなる¹⁾。
それは、タンパク結合していない非結合型の薬物のみが代謝され、排泄されるからである。
- フロセミドのタンパク結合率は 95%以上で、ネフローゼで低アルブミン血症のときは、タンパク結合できないフロセミドが血管外に漏れ出てしまい、血中濃度が低下することがあり、この場合は投与量を増加する必要がある²⁾。

・分布容積の変化

分布容積 V_d (L/kg) = 体内薬物量 / 血中濃度で表される。分布容積が意味するのは、体重 1 kg 当たり、体内の薬物が見かけ上、血中濃度と同じ濃度で体の組織に均一に分布したらどのくらいの容積なのか、ということである。そして、分布容積が大きい薬物ほど、血中濃度は低く組織に移行しやすい薬物である。

腎不全による V_d の変化は、薬物の種類によって上昇・低下することがある。例えば、 V_d の小さい水溶性薬物では腎不全による溢水で V_d が上昇するため、初回投与量の増量を検討する必要がある。また、正確なメカニズムは不明であるが、ジゴキシンは腎不全により V_d が低下する。そのため、末期腎不全患者には通常の負荷量の 50~70% に減量する必要がある。

- ▶ V_d が大きいもの：プロプラノロール（商品名インデラル）は脂溶性が高く、組織移行性が高い。 V_d は 4L/kg。
- ▶ V_d が小さいもの：アテノロール（商品名テノーミン）は水溶性薬物で、組織移行性は低い。 V_d は 0.6~0.7L/kg。

・薬物代謝の変化と活性代謝物の蓄積

① P 糖タンパク質の阻害

腎機能低下により尿毒素が蓄積し、P 糖タンパク質（消化管の排泄トランスポーター）の機能と発現が低下し、薬物の血中濃度が上昇することがある。

② グルクロン酸抱合体と腸肝循環

アセトアミノフェンやモルヒネが代謝されてできるグルクロン酸抱合体は、腎機能低下により尿中排泄が減少し蓄積する。その代わりに胆汁排泄の割合が高くなり、腸管内で脱抱合され親化合物の再吸収が増加する。アセトアミノフェンは透析患者では健常者の約 3 倍の血中濃度になることもあり、連続投与する場合は少量に留めておく必要があると思われる。モルヒネは中等度以上の腎機能低下があれば減量をする必要があると考えられる。また、コデインは代謝されてモルヒネになるので、同様の注意が必要である。

なお、フェンタニルやオキシコドンには腎機能低下時でも基本的に減量の必要はない。

・腎臓による代謝の低下

肝臓ほどではないが、腎臓でも酸化・抱合などの代謝が行われている。腎臓は肝臓・骨格筋と並んでインスリンを分解する主要臓器の 1 つで、腎不全ではインスリンの分解能が低下する。このとき、肝臓による代償は起こらない。そのため腎不全のときはインスリンの投与量を減らす必要がある。

【肝障害時の薬物動態】

急性肝疾患の場合、肝血流量はほとんど変化しない。ただし、急性黄疸を発症したときは血漿ビリルビン濃度が増加し、遊離型薬物の濃度が上昇するため、注意が必要となる。

・慢性肝疾患

肝硬変など慢性肝疾患の場合、肝臓において薬物代謝などの機能が低下していることが多い。この場合、肝クリアランスが低下しているため、薬物の減量が必要となる。ただし、薬物によって「主に肝臓で代謝される薬物」と「主に腎臓で代謝される薬物」があるので注意が必要である。腎臓で主に代謝される薬物の場合、投与量を変える必要性は低い。それに対し、肝臓で主に代謝される薬物では投与量の変更を検討する必要がある。このとき、薬物における肝臓での代謝様式によって三つに分けることができる。以下に、その分類を記す。

様式		CLh (クリアランス) に影響を与える因子	肝抽出率 (E _h)	主な薬物
肝血流量依存性		肝血流量	E _h > 0.7	リドカイン プロプラノロール
肝固有クリアランス依存性	タンパク結合依存性	代謝酵素活性 血漿タンパク結合率	E _h < 0.3	フェニトイン トルブタミド ワルファリン
	タンパク結合非依存性	代謝酵素活性		テオフィリン アンチピリン

・肝血流量依存性の場合

リドカイン、プロプラノロールなどの薬物は肝血流量依存性であり、肝初回通過効果の大きい薬物である。つまり、これらの薬物は肝臓に多くの血流が流れるほどよく代謝される。ただ、食事などによって肝血流量が増大した場合、肝代謝の飽和が起こる。そのため、この場合は代謝されずに素通りする薬物の割合が高くなる。なお、肝硬変などを引き起こすと、肝臓は門脈から十分な血液を受け取れなくなる。その結果として門脈側の圧力が高まり、側副血行路（新たに形成される血液の迂回路）が形成され、そこを血液が通るようになる。側副血行路を通る血液が増える分だけ実質肝血流量が低下するため、肝硬変では薬物代謝が減少する。

・肝固有クリアランス依存性の場合

肝抽出率 (E_h) が小さい薬物の場合、肝臓における代謝酵素活性が減少することで肝クリアランスに影響を与える。この場合、肝血流量の変化はあまり影響ない。

肝クリアランスは血中の非結合型薬物濃度に比例するため、薬物の血中半減期は延長する。このため、肝疾患患者では肝クリアランスが高くタンパク結合率が高い薬物については、投与量の減量や投与間隔の延長などの対処が必要である。

【心疾患時の薬物動態】

うっ血性心不全など、心臓に疾患がある場合、心拍出量が低下する。これにより、肝臓や腎臓への血流量も低下する。その結果として、肝クリアランスの低下や腎クリアランスの低下が起こる。

【肝消失型薬物と腎消失型薬物の例】

肝消失型薬物	中枢作用薬	末梢神経作用薬	心臓作用薬	カルシウム拮抗薬
	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン デシプラミン クロルプロマジン ハロペリドール バルプロ酸 ジアゼパム	プロプラノロール スコポラミン ブナゾシン	ジギトキシン リドカイン アミオダロン メキシレチン キニジン	ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン ニカルジピン アムロジピン
	抗菌薬・抗生物質	抗潰瘍薬	免疫抑制薬	その他
	リファンピシン イソニアジド エリスロマイシン イトラコナゾール	オメプラゾール	シクロスボリン タクロリムス	テオフィリン シンバスタチン オンダンセトロン ドキシソルピシン
腎消失型薬物	中枢作用薬	末梢神経作用薬	心臓作用薬	利尿薬
	リチウム	アテノロール カルテオロール クロニジン	ジゴキシン	アセタゾラミド トリクロルメチアジド フロセミド
	抗菌薬	抗生物質	抗潰瘍薬	その他
	ノルフロキサシン オフロキサシン	ゲンタマイシン バンコマイシン	シメチジン ファモチジン	ベザフィブラート ブラバスタチン

【引用文献】

1. 透析患者への投薬ガイドブック
2. シチュエーションで学ぶ輸液レッスン
3. くすりカンパニー 役立つ薬学情報サイト (<https://kusuri-company.com/>、2023年12月19日参照)
4. 役に立つ薬の情報～専門薬学 病態時の薬物動態 (<https://kusuri-jouhou.com>、2023年12月20日参照)

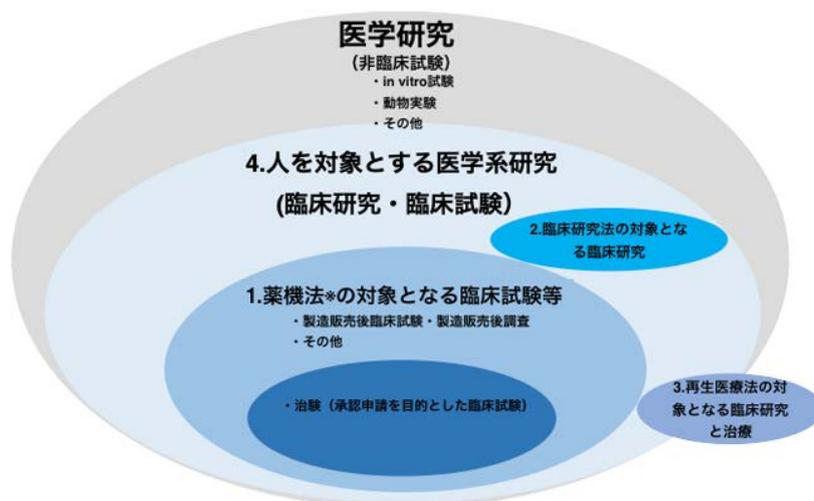
20. 治験における薬剤師の業務を実施できる

【治験】

治験とは（治験の種類も含めて）

医薬品の製造販売承認申請の際に提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。

医学研究の分類の例



山口大学臨床研究センターHP より

<「くすり」の開発の流れと「治験」の位置づけ>



製薬協 HP より

○ヘルシンキ宣言

1964年にヘルシンキで行われた世界医師会総会で採択されたのが始まり。第2次世界大戦でナチス・ドイツが行った非人道的な人体実験が明らかになったことを踏まえ、医療行為を行うときに守らなければならない人道的・倫理的配慮を取り入れた基本原則。その後の総会で何度も改訂され、医療行為から研究へ範囲が広がられた。

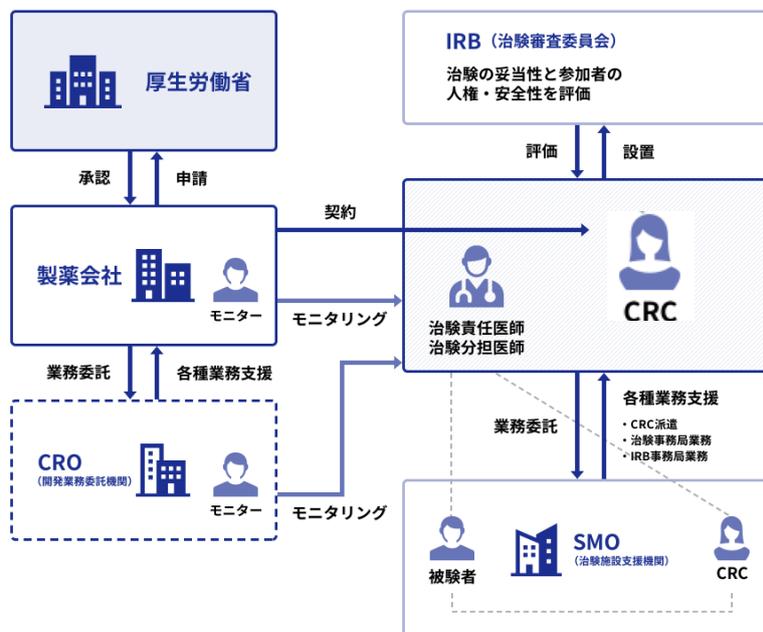
現在は人を対象とする臨床研究・臨床試験も対象となる。つまり、治験は臨床試験の一部であり、ヘルシンキ宣言の対象となる。

○GCP 省令

正式名称は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する(=GCP [Good Clinical Practice の略])省令」。医薬品の承認申請及び再審査申請等の目的で実施される臨床試験について、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、試験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するために定められた基準。薬機法第80条の2に規定されている。省令は法律と同様に罰則規定がある。

○CRC 業務

- ・ 関連部署との連絡調整(例えば検査部など)
- ・ 治験に参加する患者への同意説明の補助
- ・ 患者のスケジュール管理(来院日、検査オーダー、処方オーダー等の確認)
- ・ 受診時の患者対応
(診察の同席、バイタルサインの実施、アンケートの実施、不安などの相談対応等)
- ・ 各種臨床検査の準備(外注検査採血管等の準備)
- ・ 有害事象、併用薬の確認
- ・ 治験薬の服用状況の確認
- ・ 症例報告書(EDC)の入力補助
- ・ 必須文書及びすべての治験関連記録の文書保管
- ・ 治験依頼者が行う治験の調査(モニタリング)などの支援



日本 SMO 協会 HP より一部改

○信頼性の高い原資料の作成～ALCOA に基づいた資料作成

原資料とは、治験の事実経過に関する情報や症例報告書などの元となる文書、データ、記録を指す。医療機関で作成される治験に関するあらゆる記録が原資料となり得る。

【原資料の例】

病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録 データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術 部門に保存されている記録等

原資料は治験の質に大きく影響し、治験の科学的な信頼性を確保する上で重要である。原資料に求められる要件として、FDA (Food and Drug Administration) では「ALCOA」が、EMA (European Medicines Agency) ではさらに4要素を加えた「ALCOA - CCEA」が提唱されている。



E F P I A Japan 臨床部会作成スライドより引用

https://efpia.jp/link/ALCOA_Training_materials_for_web_F_J.pdf

【2025年2月18日参照】

ALCOA 原則に沿った原資料の記録・保管は、試験によらず、普遍のルールである。海外申請にも耐えうる信頼性の高い治験データの記録と収集には必須となる。通常のプロセス

として定着に努めたい。

【参考文献】

E F P I A Japan 臨床部会 「原資料」に求められるもの ALCOAの原則

https://efpia.jp/link/ALCOA_Training_materials_for_web_F_J.pdf

【2025年2月18日参照】

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 原資料に求められること

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000006x6r-att/chiken_process_002.pdf 【2025年2月18日参照】

○治験関連の主な略語

CRA	Clinical Research Associate	モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床研究コーディネーター
CRO	Clinical Research Organization	開発業務受託機関
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
PI	Principal Investigator	主任研究者、治験責任医師
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	非臨床試験実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	製造管理及び品質管理に関する基準
GPSP	Good PostmarketingStudy Practice	製造販売後の調査及び試験の実施の基準
CRF	Case Report Form	症例報告書
EDC	Electronic Data Capture	電子的に収集する方法
IB	Investigator's Brochure	治験薬概要書
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
PRT	Protocol	実施計画書
SDV	Source Document Verification	医療機関にある原資料の照合
SOP	Standard Operation Procedure	標準業務手順書
AE	Adverse Event	有害事象
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	予測できない重篤な副作用
ORR	Overall Response Rate	全奏効率
OS	Overall Survival	全生存期間
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
TTP	Time to Progression	無増悪期間
CR	Complete Response	完全寛解
PR	Partial Responce	部分寛解
SD	Stable Disease	安定
PD	Progressive Disease	進行
EMA	European Medical Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局（米国）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構

参考資料：厚生労働省 HP、CRC テキストブック(第3版)、日本製薬医学会 HP